

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры эндокринологии высшего и дополнительного профессионального образования, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Дзерановой Ларисы Константиновны на диссертационную работу Пронина Евгения Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность диссертации

Тема представленной диссертации, направленной на совершенствование лечебной тактики при акромегалии, является весьма актуальной, поскольку, несмотря на постоянную модернизацию методов лечения, качество и продолжительность жизни пациентов остаются существенно ниже, чем в общей популяции, что связывают с запоздалой диагностикой заболевания и недифференцированным подбором лекарственных препаратов. Доказана прямая корреляция между длительностью активной стадии акромегалии и выраженностью сочетанных жизнеугрожающих осложнений, что подчеркивает клиническую значимость скорейшего достижения клинико-биохимической ремиссии.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об избирательной результативности монотерапии пролонгированными аналогами соматостатина 1-й генерации (АС1), традиционно используемой в качестве 1-й линии терапии. Наблюдаемая при этом резистентность к проводимой терапии обусловлена, в том числе гистологическими вариациями аденом гипофиза, секретирующих гормон роста, различающихся по степени клеточной дифференцировки, рецепторному фенотипу и чувствительности к АС1.

Согласно классификации ВОЗ (2022 г.), выделяют 7 гистологических

подтипов нейроэндокринных соматотрофных опухолей (СО), около 80% из которых приходится на моnogормональные плотно- и редкогранулированные морфотипы (ПСО и РСО) с доминирующей экспрессией 2-го или 5-го подтипов соматостатиновых рецепторов (СР). Практикуемая в настоящее время эмпирическая схема фармакотерапии акромегалии с приоритетным использованием АС1 способствует достижению биохимической ремиссии примерно у 40-50% пациентов, что связано с преимущественным воздействием препаратов на 2-й подтип СР. При этом наиболее агрессивные формы РСО с доминирующей экспрессией 5-го подтипа СР остаются вне медицинского контроля, ускользая от действия АС1. В связи с существующим гетерогенным составом СО аденогипофиза наиболее актуальной является клиническая проблема подбора избирательной фармакотерапии с учетом особенностей биологической природы и рецепторного фенотипа опухолевых клеток.

Выбор рациональной схемы лечения сопряжен с предварительной клинико-морфологической стратификацией новообразований с помощью наиболее информативных биомаркеров, позволяющих идентифицировать конкретный морфотип аденомы, что позволяет предсказать чувствительность опухоли к АС1. Выполненная работа актуальная, так как посвящена определению согласованных биомаркеров и унифицированных пороговых значений внутригруппового клинико-морфологического типирования СО.

Также нерешенной терапевтической проблемой остается разработка адекватной терапии для пациентов с РСО, отличающихся инвазивным опухолевым ростом, склонностью к рецидивированию и полной рефрактерностью к АС1.

Таким образом, диссертационная работа Пронина Е.В., посвященная совершенствованию методов опухоль-ориентированной диагностики и лечения акромегалии с использованием прецизионного подхода и инновационных препаратов, является актуальной и перспективной для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Целью научной работы является оценка эффективности использования прецизионного подхода, комплексных предикторов опухоль-ориентированной диагностики и комбинированных медикаментозных схем для оптимизации фармакотерапии больных акромегалией. Автором проведено сравнительное клинико-морфологическое исследование большой когорты пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии АС1, в ходе которого выделены и систематизированы дополнительные морфологические, радиологические и терапевтические дифференциально-диагностические биомаркеры принадлежности моногормональных СО к ПСО или РСО, а также предикторы и пороговые значения резистентности к АС1.

Ретроспективный анализ подтвердил выводы других авторов о неудовлетворительной эффективности эмпирической схемы медикаментозной терапии, назначаемой без учета рецепторного фенотипа опухолевой ткани. Поэтому основной акцент диссертационной работы сделан на комплексном изучении гистологических и ультраструктурных особенностей СО и сопоставлении диагностической значимости гормональных, морфологических, радиологических и терапевтических предикторов морфофункционального статуса СО и лечебного исхода. При этом автор расширил возможности опухоль-ориентированного диагностического поиска, объединив преимущества иммуногистохимического анализа опухолевого материала, радиологических способов оценки интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1) взвешенных изображениях (ВИ), а также информативности результатов краткосрочного использования АС1, что позволило провести комплексную внутригрупповую субклассификацию изучаемых новообразований с выходом на морфологический и лечебный прогноз. Показано, что предсказательная сила новых радиологических и терапевтических биомаркеров оценивалась путем сопоставления

с «эталоном» (данными иммуногистохимического анализа), что способствовало выделению более достоверных предикторов морфологического статуса и лечебного исхода.

Клинически важным аспектом диссертации является разработка оптимальных лечебных схем с применением инновационного препарата пэгвисоманта для курации сложных пациентов, отличающихся агрессивным течением и рефрактерностью к АС1.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации Пронина Е.В. положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов, использованием современных методов исследования, передовых технологий и инновационных препаратов, а также применением адекватных методов статистического анализа.

Результаты диссертационной работы отражены в 24 научных публикациях, из которых 21 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ (в том числе 5 статей в научных изданиях, включенных в базу данных SCOPUS). Автором сделано 40 докладов на семинарах, конференциях, международных и российских эндокринологических съездах. Заимствование материалов без ссылки на автора или источник заимствования в диссертации отсутствуют.

Научная и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений. В работе проведено комплексное сравнительное клинкоморфологическое исследование большой когорты пациентов, достигших или не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии АС1, в ходе которого выделены и систематизированы дополнительные морфологические, радиологические и терапевтические дифференциально-диагностические признаки принадлежности моногормональных СО к ПСО или РСО, а также предикторы и пороговые значения резистентности к АС1. Осуществлено сравнительное исследование информативности традиционных и

дополнительных биомаркеров, способствующих верификации морфологического диагноза. Отмечено, что, помимо пропорции клеток с фиброзными тельцами, высокой прогностической значимостью для дифференциальной диагностики между гистологическими подтипами, входящими в семейство моногормональных СО, обладают клеточный состав опухолевой ткани, процент клеток с АТ к гормону роста, а также выраженность абсолютной (и относительной) экспрессии 2-го подтипа СР. Таким образом, включение дополнительных предикторов (с учетом прогностической силы и пороговых значений) в унифицированный протокол диагностического поиска послужит более корректной верификации морфологического диагноза и более надежному управлению лечебным процессом.

Перспективным диагностическим направлением является клиническая апробация радиологических способов количественного определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2- и T1-ВИ, которые предоставляют дополнительную информацию о гистологической структуре СО, отражающей особенности клинического сценария и степень чувствительности к АС1. Наличие корреляции между радиологическими и морфологическими показателями позволяет использовать величину относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ в качестве неинвазивных предикторов цитологического состава СО и эффективности медикаментозной терапии АС1. Автором убедительно показано, что выявление гипо- или гиперинтенсивного опухолевого сигнала свидетельствует о наличии плотно- или редкогранулированных опухолей, требующих различного лечебного подхода.

Использованный в работе способ фармакотерапевтического тестирования может оказаться полезным для косвенной оценки рецепторного фенотипа, интактности пострецепторных механизмов и отдаленных перспектив лечения АС1. Автором выделены оптимальные сроки (3-6 мес.) и степень снижения уровня ИФР-1, указывающие на целесообразность пролонгации медикамен-

тозной терапии АС1. Данный диагностический способ может оказаться полезным при первичной медикаментозной терапии АС1 или при отсутствии данных иммуногистохимического обследования.

По итогам проведенного комплексного анализа, автором предложена рабочая диагностическая таблица предикторов морфологического диагноза и клинического исхода, которая является очередной ступенью в создании «методологического инструментария» для проведения направленного дифференциально-диагностического поиска. Дополнительно к пропорции клеток, содержащих фиброзные тельца, предложены иммуногистохимические, цитологические, радиологические и терапевтические маркеры ПСО и РСО, комплексное применение которых позволяет повысить качество морфофункциональной идентификации СО и обеспечить реализацию прецизионного подхода к лечению пациентов с акромегалией.

Важным аспектом работы является апробация лечебных подходов к пациентам с РСО, отличающихся агрессивным течением, инвазивным ростом и рефрактерностью к АС1. По итогам комбинированного лечения (АС1+пэгвисомант), у 73% больных резистентной группы достигнута стойкая биохимическая ремиссия при отсутствии значимых нежелательных явлений.

Следует заключить, что автор выявил связь недостаточности терапевтической эффективности АС1 с гетерогенным составом нейроэндокринных моnogормональных СО; изучил и предложил разноплановые предикторы морфологического статуса и лечебного исхода, а также оценил эффективность сочетанного использования АС1 и пэгвисоманта в когорте пациентов. Основные положения и практические рекомендации диссертации могут быть внедрены в клиническую практику, а также в педагогический процесс для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «Эндокринология».

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению диссертации

Научная работа Пронина Е.В. изложена в классическом стиле на 172

страницах печатного текста, состоит из введения, 4-х основных глав [обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов], заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений. Список литературы включает 209 источников, из них 18 отечественных и 191 зарубежный. Работа иллюстрирована 37 рисунками, 50 таблицами.

Введение освещает актуальность работы, основную цель и задачи для ее достижения. Сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выдвинутые на защиту, а также результаты апробации основных положений диссертации.

В 1-й главе представлен обзор литературы, в котором проведен анализ современных данных о клинических и гистологических особенностях соматотропином, современных подходах к лечению акромегалии, а также нерешенных проблемах медикаментозной терапии. Обзор изложен лаконично, с подробными ссылками на источники. Представлены литературные сведения о эффективности существующего подхода при использовании АС 1-й генерации без учета особенностей рецепторного фенотипа конкретной соматотропиномы. В противовес неизбирательной тактике лечения проведен анализ клинических преимуществ современных моделей здравоохранения (прецизионной и персонализированной медицины), основанных на мультиомической субклассификации пациентов и выделении разноплановых биомаркеров для верификации морфологического диагноза и клинического исхода. Обсуждены дополнительные радиологические и терапевтические предикторы, использование которых планировалось в данной работе. Отмечено, что выявление конкретного гистологического подтипа СО является основополагающим условием успешной реализации прецизионного и персонализированного подхода к лечению пациентов с акромегалией.

В главе 2 представлены дизайн, клинические группы и методы исследо-

вания. В когорту обследованных больных вошло 496 пациентов с подтвержденным диагнозом активной стадии акромегалии, получающих медикаментозную терапию пролонгированными АС 1-го поколения. Дизайн исследования включает выяснение причин и ультраструктурных механизмов неоднородной чувствительности пациентов к АС1, а также сопоставление прогностической значимости существующих и дополнительных радиологических и терапевтических предикторов в предсказании морфологического диагноза и лечебного исхода. Впервые на большой когорте пациентов апробирована схема комплексного использования АС1 и пэгвисоманта у больных с рефрактерностью к монотерапии АС1. Методы лабораторно-инструментального и морфологического обследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования. Представленный материал научной работы, его качество и объем, использованные методы анализа данных являются достаточными для решения обозначенных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций.

Результаты собственного исследования изложены в 6-и разделах 3-й главы, включая: 1) сравнительный анализ пациентов, достигших и не достигших контроля акромегалии на фоне длительной медикаментозной терапии АС1; 2) клинико-морфологическое сопоставление моногормональных СО с выделением приоритетных биомаркеров гистологического статуса; 3) оценку практической значимости определения относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-, T1- и (T2-T1)-ВИ для дифференциальной диагностики СО; 4) информативность использования фармакотерапевтического тестирования для прогнозирования долгосрочной эффективности АС1; 5) механизмы оптимизации диагностики и лечения СО с использованием комплексных предикторов морфологического статуса и чувствительности к АС1; 6) преимущество комбинированного применения АС1 и пэгвисоманта у больных с рефрактерностью к АС1. Все разделы характеризуются структурированной основой,

отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи. Изложение представленных результатов отличается аргументированностью, статистической достоверностью и иллюстративной поддержкой.

Наибольшее внимание уделено теме систематизации биомаркеров высокой и низкой чувствительности к АС1, что указывает на практическую направленность работы. Выделенные пороговые значения приоритетных разноплановых предикторов предоставляют возможность оптимизировать процесс обследования больных с акромегалией и сократить время на поиск рационального препарата. Отдельного упоминания заслуживают впервые используемые в отечественной практике количественные способы оценки относительной интенсивности опухолевого сигнала на Т2- и Т1-ВИ, которые позволяют косвенно судить о морфологической структуре новообразования и перспективности назначения АС1. Помимо традиционной оценки сигнала на Т2-ВИ, дополнительно была оценена интенсивность опухолевого сигнала на Т1- и (Т2-Т1), что показало хорошую корреляцию. Дальнейшее совершенствование данного диагностического направления с дополнительной оценкой гомогенности опухолевой ткани будет способствовать более точной дифференциальной диагностике СО.

Показательной является проспективная часть работы, посвященная лечению пациентов с рефрактерностью к АС1. На достаточно большой когорте пациентов автором было продемонстрировано, что сочетанное применение АС1 и пэгвисоманта позволило достичь биохимической ремиссии у 73% больных, длительно пребывавших вне биохимического контроля, несмотря на проведенное оперативное лечение и длительный анамнез медикаментозной терапии в максимальных дозах.

В главе 4, посвященной обсуждению полученных результатов, сравнивались собственные данные с ранее опубликованными работами. Приведена оценка согласующихся и противоречащих данных. Подтверждена оригинальность и практическая значимость дополнительных биомаркеров (и пороговых значений), расширяющих инструментальную базу диагностического поиска и

реализующих прецизионный подход к управлению лечением акромегалии.

Заключение написано максимально четко и суммирует все полученные результаты. Сделанные выводы соответствуют поставленным целям и задачам. Практические рекомендации являются логичным заключением работы и полностью отражают ее содержание. Работу отличает практическая направленность, все предложенные методы диагностики и подходы к лечению являются доступными и поэтому могут быть внедрены в практику.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Иллюстрированный материал содержит достаточное число рисунков и таблиц.

Замечания к работе

Замечания к диссертации не имеют принципиального значения и не влияют в целом на общую положительную оценку. В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как Вы можете объяснить, что различия в эффективности терапии АС в качестве первой и второй линии столь незначительны: 48% и 51%?
2. Какой из предикторов имеет наибольшую прогностическую ценность в предсказании чувствительности к терапии АС 1 поколения? Учитывая ограниченные ресурсы, какой предиктор Вы бы порекомендовали использовать в реальной клинической практике?
3. В какой точно срок Вы предлагается оценивать величину снижения уровня ИФР-1 на фоне лечения АС1?

Заключение

Диссертация Пронина Евгения Вячеславовича «Использование прецизионного подхода для оптимизации медикаментозной терапии пациентов с акромегалией» является законченной научно-исследовательской работой

по проблеме эндокринологии, содержащей научную новизну и имеющей большое практическое значение.

Диссертация соответствует всем требованиям, в т.ч. п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления на настоящее время), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология (медицинские науки).

Профессор кафедры эндокринологии,
высшего и дополнительного профессионального образования,
главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Согласна на обработку моих
персональных данных

«16» апреля 2025 г

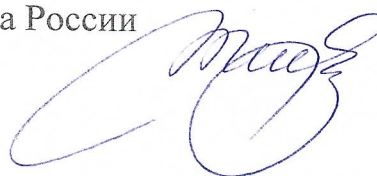


Дзеранова Лариса Константиновна



Подпись доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника
отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава
России Дзерановой Л.К. заверяю:

Руководитель отдела кадрового
администрирования ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России



Т.М. Смирнова

«16» апреля 2025 г

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Телефон: 8 (495) 500-00-90

E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru

Web-сайт: www.endocrincentr.ru